

# Importància del Pèptid Precursor de l'Amiloide i les Presenilines en la Malaltia d'Alzheimer

Gemma Gómez Giró  
Grau en Ciències Biomèdiques. Facultat de Biociències. Universitat Autònoma de Barcelona



## Introducció

L'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa caracteritzada per la pèrdua progressiva de les funcions cognitives. Essent la causa més comuna de demència arreu, es calcula que uns 35 milions de persones actualment estan afectades i que aquesta xifra podria multiplicar-se considerablement en les properes dècades a causa de l'increment en l'esperança de vida de les persones, ja que l'edat és el principal factor de risc. La manca de teràpies efectives i de biomarcadors que ens permetin un diagnòstic precoç i un seguiment del dany fiables presenten un repte constant en la investigació per a la malaltia d'Alzheimer. I aquests objectius només es poden aconseguir a través de la coneixença dels mecanismes moleculars que causen aquesta malaltia.

## Bases moleculars de la malaltia

Les plaques amiloides i els cabdells neurofibrilars distintius de la patologia molecular de l'Alzheimer.

APP és la proteïna principalment implicada en la patologia amiloide.

El tall per  $\alpha$ -secretasa prevé la formació i deposició d'A $\beta$  perquè es produeix dins del seu domini. Principal via en la majoria de cèl·lules.

El tall per  $\beta$ - i  $\gamma$ -secretases comporta l'alliberament d'A $\beta$  en diferents longituds. Via més present en neurones i cervell.

$\gamma$ -secretasa és un complex multi proteic que té les presenilines com a complement catalític.

Talla el substrat dues vegades. En el primer tall s'alliberaria A $\beta$ 49 o A $\beta$ 48, posteriorment escurçats per seqüencialment. Això redueix la seva hidrofobicitat, fet que es relaciona amb un increment en la probabilitat d'alliberar-se a l'espai extracel·lular.

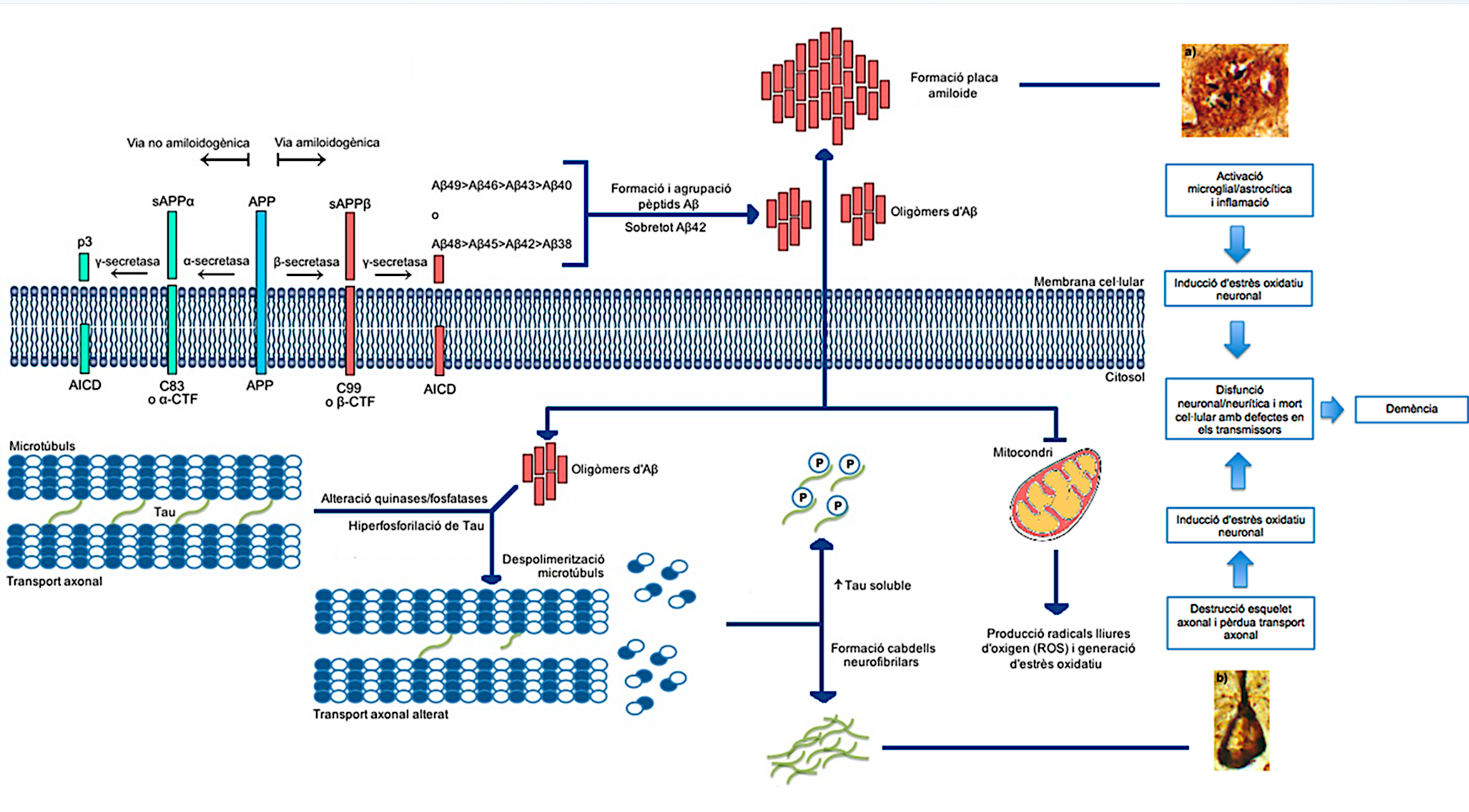
L'A $\beta$ 42 té més tendència a agregar-se i A $\beta$ 43 també s'ha vist potencialment amiloidogènic i neurotòxic.

## Objectius

- Revisar els principals aspectes de la malaltia d'Alzheimer a nivell de fisiopatologia i manifestacions clíniques.
- Analitzar la implicació del pèptid precursor de l'amiloide (APP) i les presenilines (PS1/2) en la malaltia. Conèixer-ne l'estructura i estudiar el seu processament per poder comprendre com la seva modificació pot estar implicada en la malaltia.
- Explicar com les mutacions en aquestes proteïnes poden associar-se directament amb la malaltia i de quina forma són en part causes de la patologia.
- Veure com el coneixement d'aquestes proteïnes ha permès la generació de fàrmacs i en quins aspectes han estat aquests efectius o el contrari.

## Estratègia de cerca i criteris de selecció

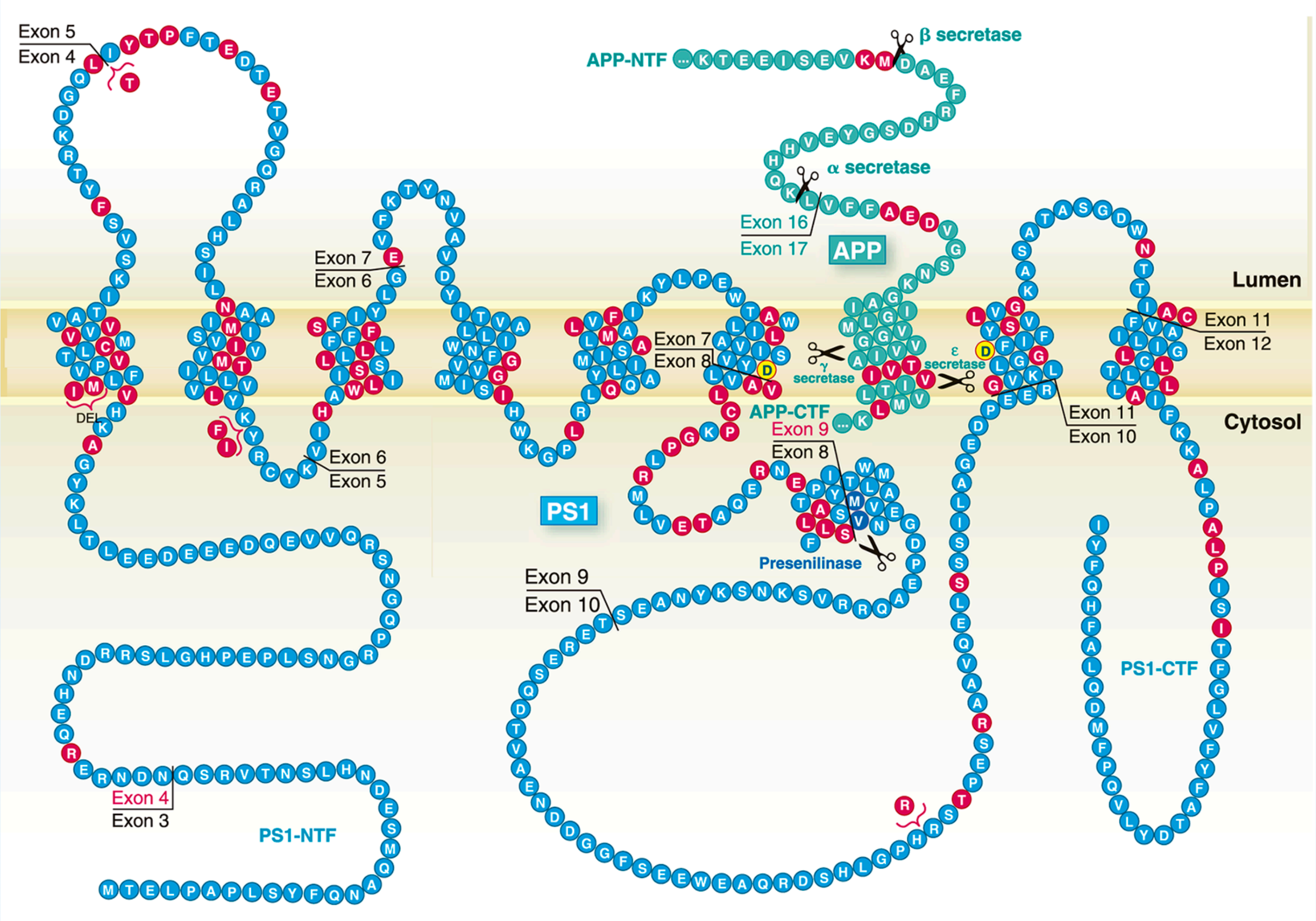
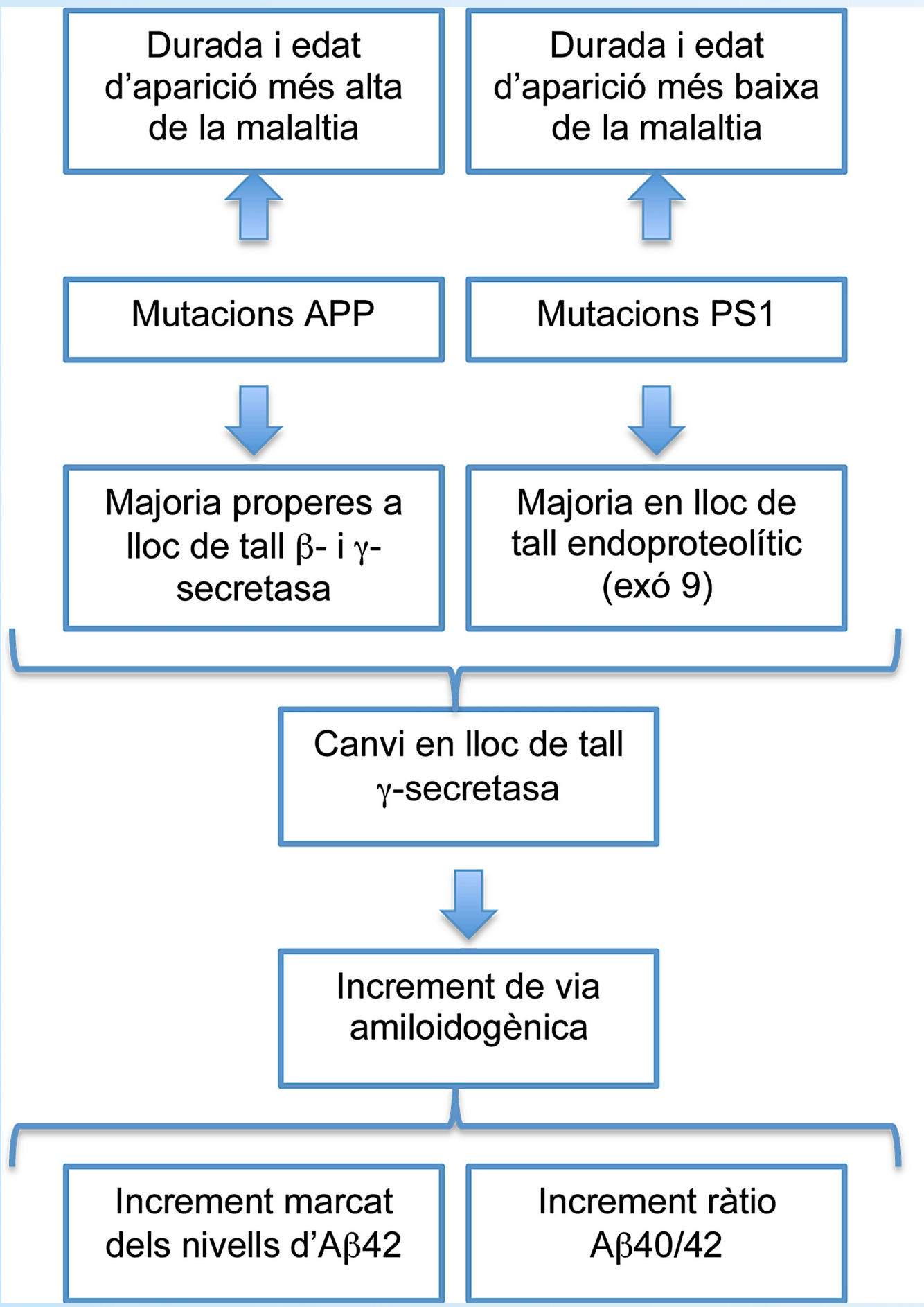
Els estudis en aquesta revisió van ser identificats a través de recerques sistemàtiques a PubMed i Science Direct amb els termes en anglès "Alzheimer disease", "Amyloid precursor peptide" o "APP", "Presenilin" o "PS1/2", "Pathology", "Processing", "Structure", "Mutation" i "Drug targeting", principalment, des de 2001 fins al 2013. Treballs addicionals van ser identificats mitjançant una cerca manual en les llistes de referències dels estudis pertinents. Alguns llibres van ser consultats, així com també algunes pàgines web com ara ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrial.gov>) i la pàgina web de la revista especialitzada Alzheimer's and Dementia (<http://www.alzheimersanddementia.org>). Només articles en anglès van ser revisats.



**Figura 1.** Processament seqüencial de l'APP en les vies amiloidogènica i no amiloidogènica i les seves conseqüències moleculars en la fisiopatologia de la malaltia d'Alzheimer. Integra la hipòtesi més acceptada sobre l'etiologia de la malaltia. (a i b) Mostren plaques amiloides i cabdells neurofibrilars respectivament. Imatges de microscòpia òptica de seccions cerebrals d'un pacient amb demència tenyides amb argent. Imatges modificades de O'Brien RJ i Wong PC. *Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease*. Ann Rev Neurosci. 2011;34:185–204

## Efecte de les mutacions en APP i PS

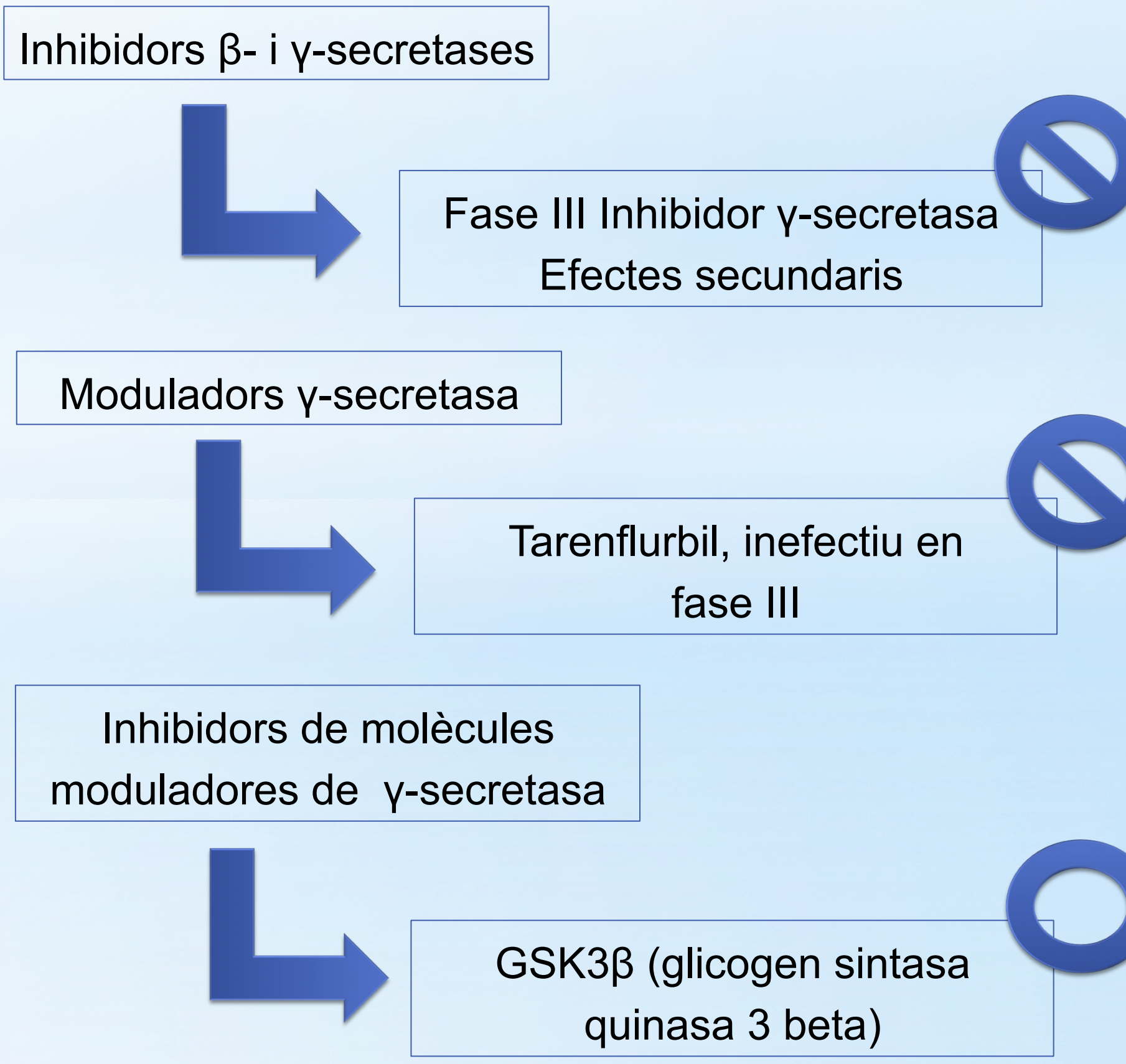
Els casos d'Alzheimer Familiar (FAD) poden estar causats per mutacions en els gens APP i PS. Les mutacions en PS1 són les majoritàries.



**Figura 2.** Esquema sobre l'efecte de les mutacions en APP i PS en la patologia molecular de l'Alzheimer (esquerra). A la dreta esquema de l'estructura primària/secundària d'APP i PS1. Cercles vermells indiquen mutacions associades a FAD en cada molècula. Principals llocs de tall de  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ -secretases estan indicats per les tisores petites. Els dos aminoàcids principals en lloc de tall endoproteolític de PS1 marcats amb blau fort. Centre actiu de la  $\gamma$ -secretasa marcat en groc. Imatge modificada de Hardy J i Selkoe DJ. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*. Science. 2002;297:353–356.

## Tractament i assajos clínics

Principals aproximacions terapèutiques que tenen com a diana les presenilines i les secretases.



El disseny d'aquestes molècules farmacològiques es veu dificultat per la capacitat que han de tenir de creuar la barrera hematoencefàlica, la membrana cel·lular i arribar als centres actius.

## Conclusions

- L'Alzheimer és una malaltia cada vegada més prevalent a la població i per a la qual no es disposa d'un tractament efectiu i que pugui revertir completament la malaltia.
- Les principals causants de la patologia a nivell molecular són les proteïnes APP i Presenilines.
- La investigació sobre el seu funcionament dins la cèl·lula i com aquest es pot veure alterat és essencial per a la comprensió de la fisiopatologia de la malaltia.
- Les mutacions que es troben en casos d'Alzheimer familiar contribueixen al seu estudi perquè representen el component d'herència genètica de la malaltia.
- El temps i futures investigacions ens demostraran si aquestes o altres teràpies poden ser una possible cura o millora significativa per als afectats d'Alzheimer.